



TITLE:

Stein-Leventhal症候群の1例

AUTHOR(S):

平野, 昭彦; 吉田, 泰男

CITATION:

平野, 昭彦 ...[et al]. Stein-Leventhal症候群の1例. 泌尿器科紀要 1965, 11(10): 1004-1010

ISSUE DATE:

1965-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112830>

RIGHT:

Stein-Leventhal 症候群の1例

横浜市立大学 医学部 泌尿器科 教室 (主任 原田 彰教授)

横浜市交通局厚生会友愛病院皮膚泌尿器科 (松井 新医長)

平 野 昭 彦

横浜市交通局厚生会友愛病院産婦人科 (山上純夫医長)

吉 田 泰 男

A CASE OF THE STEIN-LEVENTHAL SYNDROME

Akihiko HIRANO

*From the Urological Department, Yokohama University School of Medicine**(Director : Prof. Akira Harada)**Division of Dermato-Urology, Yuai-Hospital Transportation Bureau Yokohama City**(Chief : Dr. S. Matsui)*

Yasuo YOSHIDA

*Division of Gynecology, Yuai-Hospital Transportation Bureau Yokohama City**(Chief : Dr. S. Yamanoue)*

A 22 year old woman visited our clinic with complaints of hirsutism and amenorrhea. Laboratory examinations revealed this case to be Stein-Leventhal's syndrome.

Fifteen cases of this syndrome were reported up to date in the Japanese literature.

Wedge resection of both ovaries brought amelioration of the menstruation six months later.

The authors would stress that Stein-Leventhal's syndrome is one of the most important diseases which cause masculinization of the female in the urological field.

I 緒 言

両側性多嚢胞卵巣 Bilateral Polycystic Ovaries については古くから注目されていたが、1935年 Stein 及び Leventhal¹⁾ によつて始めて続発性無月経、不妊、両側性多嚢胞卵巣及び男性型脱毛、陰核肥大等を伴つた一つの症候群として、詳細に報告された。

この疾患は比較的稀とされ、婦人科領域に於て不妊症の重要な原因の一つと考えられるが、泌尿器科領域に於ても男性化を来す疾患として鑑別上重要である。

欧米では、本疾患について多くの内分泌学的研究が行われているが、原因は、今日尚明らかではない。その治療法についても、外科的療法がかなりの効果をあげているとはいえ経験的域

を出ない。一方本邦に於ては、未だ報告例は15例を数えるに過ぎないが、最近本症候群に対する関心が急速に高まりつつある。

吾々は初め副腎性器症候群を疑つて諸検査を行つたが、結局開腹術によつて Stein-Leventhal 症候群なることを確かめ得た1例を経験したので報告する。

II 症 例

22才未婚女性。

主訴：続発性無月経及び多毛症。

家族歴：特に無し。

既往歴：昭和38年9月より39年10月迄慢性腎炎の診断で友愛病院内科に入院加療した。

現病歴：初潮は13才、18才迄月経は正常であつたが、その後消失し、その頃から四肢の多毛に気づいた。当初産婦人科医で注射を受けると月経があつた

が、estrogen 及び Progesterone 等の療法で効果が見られなくなつた。dexamethasone 1.5mg (1日量)を約1カ月間投与したところ月経様性器出血を見た。

現症：体格は大きく男性型を示し、筋肉質で栄養は中程度である(図1)。四肢は多毛症を呈し(図2)、鬚髯は女性としては多く、痤瘡はない。音声は女性型で、乳房隆起は稍少ない。陰核肥大は顕著である(図3)。恥毛は濃いが女性型である。両臀部に褐色色素斑を認める。子宮は萎縮しているが、卵巣腫瘍触診不能である。

検査所見：

血液所見：赤血球数510万，白血球数4600，Hb 96%，Ht 43%，血圧：140～65mmHg

尿所見：濁濁(－)，蛋白(+)，赤血球(+)，白血球(－)，細菌(－)，血糖値・正常

血清蛋白：正常，BUN；10mg/dl

血清電解質：Na 147mEq/l，K 3.4mEq/l，Cl 105mEq/l，眼底所見：高血圧性眼底 (Keith-Wagener I度)

内分泌機能検査：トルコ鞍稍小なるも正常，甲状腺機能 I^{131} uptake 11%，adenoma (－)，sex chromatin 女性型，尿中 17-KS 3.15mg/d. 4.55mg/d, 17-OHCS 1.13mg/d, 1.17mg/d, gonadotropin 12 m. u. u. pregnanetriol 0.099mg/d. 0.125mg/d, estrogen 2.36u.

胸部レ線像：正常 後腹膜気体造影：断層撮影にて左右副腎は非対称的であるが，特に肥大は認められない(図4)。

尿道撮影：Sinus urogenitalis (－)

手術時所見：下腹部正中切開で開腹し，両側卵巣を約1/3楔状に切除した。肉眼的所見では，子宮及び両側卵管は萎縮の傾向にあつた。両側卵巣は稍々肥大し表面は平滑で水つぽく張つた感じで，Oyster-white様の色調を呈して所謂 Stein-Leventhal 症候群に特有とされる所見を呈した(図5)。剖面で数個の囊胞を認めた。

病理組織検査所見：診断：多嚢胞性卵巣。両側卵巣には，強度に線維性肥厚を示す被膜下に，atretischになつた囊胞が2～3個内在するのが認められ，その壁は一部脱落した所もあるが一層の円柱上皮で覆われ，中に漿液性液体を有していた。囊胞周囲のThecazellenには稍々増生傾向が認められ，その他間質には線維組織の増殖が著しい(図6～8)。

(附記) 現在術後6カ月であるが，月経様性器出血を見た。更に経過観察中である。

III 考 按

症状：

Stein 及び Leventhal によつて始めて記載された本症候群の主な症状は，続発性無月経，不妊，両側卵巣の多嚢胞性変性，多毛症等である。その後の多くの観察例によつても基本的な変化は殆んど認められていない。然し全ての症状を必ず呈するという訳では無く，報告例によつて各症状の頻度にかかなりの相違がある。例えば Goldzieher & Green²⁾によれば1表の如くである。彼ら及び Roberts & Haines³⁾らは，最近 Stein-Leventhal 症候群を規定する根拠が果してこれらの臨床症状にあるのか，或いは病理学的所見にあるのか疑問を提出している。

1表 Range of symptoms and signs (%)

Infertility	35～94
Hirsutism	17～82
Virilization	0～28
Amenorrhea & Oligomenorrhea	19～77
Obesity	16～44
Excessive uterine bleeding	6～19

卵巣所見：

Stein ら⁶⁾によると，両側卵巣に於ける多嚢胞，被膜肥厚，間質線維組織の増殖，hyperthecosis 及びこれら細胞の mitosis とルテイン化等が典型的組織像である。この説はその後一般に認められているが，Roberts & Haines³⁾ Bailey⁵⁾ らは，臨床的，生化学的に Stein-Leventhal 症候群と診断された婦人の卵巣に常に多嚢胞変化がある訳ではないと報告している。Jeffcoate⁴⁾ は本症候群 124 例中 78 例に，両側多嚢胞卵巣を確認する事ができなかった。Goldzieher²⁾ らは同じ患者でも卵巣により，又同じ卵巣でも場所によつて顕微鏡的所見が違う事を指摘している。以上の如く，病理学的所見に関しても異論が無い訳ではない。卵巣の肉眼的所見は以前から非常に特徴的とされており Jaw⁷⁾ らによれば，Oyster-white, glistening(ピカピカ光る)，tense(強く張つた)などと表現

され、Stein ら⁶⁾によると大きさは正常の4～5倍に腫大するという。然し最近では上記病理組織学的所見に於けると同様に、この様な外観及び大きさを示す例はむしろ少ないとされている。Taymor ら⁸⁾は、40例中73%は正常又は極くわずかに肥大した程度で、目立つて大きいのはわずか20%であつたと報告している。

診 断：

Stein⁹⁾は無月経、不妊症等の症状及び卵巢肥大は診断への足がかりに過ぎず、充分に他疾患との鑑別が必要であると強調している。

上述の如く、全ての症を状備える訳ではないが各症状は極めて特徴的であり、充分に診断への参考となる。他覚的所見に於いては、両側卵巢腫大の触知、pneumoroentgenography 及び culdoscopy による確認は本症診断の重要な根拠となるが、前述の様にその割合は少ない。Stein ら¹⁾の gynecography に於いて卵巢が子宮体の3/4位の大きさに腫大している時本症だとする説も既にかえりみられない。

卵巢腫大確認不能の例に於いても、臨床症状から充分に本症の疑いがあり、然も他疾患と鑑別できた場合には、外科的治療を兼ねた積極的な開腹術による組織学的検索が必要であると思う。尚本症例は、卵巢腫大触知不能の例である。一方近年前記の如く、病理組織学的変化に就いても疑問が持たれている。

Jeffcoate⁴⁾は生化学的検査で診断が定められる様にならなければならないと主張している。然し現在の内分泌学的検査では、いずれも正常値とされ、診断的価値は認められず、今後の研究に待つ所が大きい。

結局極端な場合、本症候群であるという唯一の根拠は、両側卵巢の楔状切除が効果を示す点にあるとする考え方もあるが、その効果についても議論の余地がある。開腹術の前には特に注意深い鑑別が必要である。

鑑別診断：

主に鑑別すべき疾患を2表に示す。

まず第一に鑑別すべき疾患は副腎性器症候群である。その診断は主として続発性無月経、多毛、陰核肥大等の進行性男性化症状及び内分泌

2表 鑑 別 診 断

-
- | |
|-------------------------|
| 1) 副腎性器症候群
(皮質增生・腫瘍) |
| 2) カッシング症候群 |
| 3) 卵巢男性化腫瘍 |
| i) 顆粒膜莢膜細胞腫 |
| ii) 男化胚細胞腫 |
| iii) 副腎遺残腫 |
| iv) 門細胞腫 |
| 4) 甲状腺機能低下 |
| 視床下部腫瘍 |
| 松果体腫瘍 |
-

学的検索による。Stein-Leventhal 症候群と対照的なのは、ホルモン排泄パターンが確立しており、その為に診断が比較的容易につくという事である。すなわち尿中 17-KS 値及び pregnanetriol 値は高値を示す。その原因については、現在認められている Tailer らの説によれば、先天性酵素欠陥にもとずくとされている。17-OH-progesterone から hydrocortisone を生成する過程が 21-hydroxylase という酵素の障碍により阻害され、17-OH-progesterone が大量に産出され、この物質は hydrocortisone と異り ACTH 分泌抑制作用が無い為に、ACTH 生成増加を来して悪循環が起り益々 17-OH-progesterone が増す。これが androgen に代謝されて男性化の原因になり、尿中には 17-KS, pregnanetriol として排泄される。治療法としては cortisone 系薬剤投与が効果ある。これによつて不足した glucocorticoid を補給し、一方 ACTH の産生を抑制しその結果 17-KS や pregnanetriol 排泄を減少させる。反対に、ACTH を投与すると増加する。上記の作用は Cortisone suppression test 及び ACTH stimulation test として、副腎皮質增生と腫瘍の鑑別に利用される。皮質增生に於いては陽性であるが、腫瘍の場合は反応しない。

次に鑑別を要する疾患として Cushing 症候群がある。副腎異常による代謝障碍が原因とされている。診断は、顔面及び軀幹の肥満、多毛症、無月経、皮膚萎縮、疲労、脱力感等特有な臨床症状による。

次には卵巢の男性化腫瘍が問題となり、顆粒膜莢膜細胞腫、男化胚細胞腫等数種が数えられる。Stein-Leventhal 症候群が両側性であるのに対し、殆んどが片側性であり大きさは種々、大体良性かつ非常に稀である。

その他一応鑑別すべき疾患としては、甲状腺機能低下、視床下部腫瘍、松果体腫瘍等があげられる。

原因特に内分泌学的考察：

本症候群の原因については、多くの学者によって内分泌学的研究が行われ、種々の説があるが未だにはつきりとした結論はない

まず Stein 及び Leventhal¹⁾ は、卵巢病変の原因は下垂体前葉ホルモンの刺激に因ると考えた。現在に於いては、卵巢からの男性ホルモンの異常分泌は、下垂体更には視床下部、副腎等が関係する広い内分泌学的機能不全の一つの現われであるとする観方が有力である。

下垂体前葉ホルモンとしては、FSH 及び LH が問題とされている。

まず Bailey²⁾ は FSH 及び LH 間の均衡失調説をとえ、特に FSH 不足が著るしく、LH が優勢になった状態が一次的原因であつて、その結果卵巢の進行性病変を来す。然し、両ホルモン変化は軽度で、現在のホルモン定量では証明出来ないとした。

次に LH を原因として重視する説について述べる。まず Keetel³⁾ は、本症の11例中10例に LH 値の上昇を見た¹²⁾。又 Leventhal¹²⁾ によると、普通の婦人では LH 値は二つの peak を持った周期性を示すが、本症候群では周期性を示さずに高値を維持し、これは男性型タイプに相当する。Barraclough はこれを「視床下部の男性化」と呼んでいる。Greenblatt¹³⁾ は、LH が卵巢を過度に刺激して莢膜細胞を増殖させると述べている。

Brooksbank は実験によって、LH と human chorionic gonadotrophin (HCG) が正常婦人の androgen metabolite 分泌を高め、且本症候群を悪化させる事を証明した⁴⁾。

これに対して FSH 優位説をとる学者も居り、Evans & Riley¹³⁾ は FSH の連続的な卵巢刺

激と、排卵及び黄体化を起すには不十分な LH 分泌が本症の原因であるとした。Mahesh & Greenblatt の実験では、FSH によつて正常卵巢に於いては、17-hydroxy-progesterone 等の分泌が増加し、本症候群に於いては、dehydroepiandrosterone (DHA) 分泌が増したという⁴⁾

以上現在言いうる事は、gonadotrophin 分泌の増減が卵巢に影響を与えて、ホルモン産生の異常を来すという程度である。

最近間脳下垂体系に、本症の原因を求める考え方がある。Greenblatt¹⁴⁾ は、視床下部に作用すると考えられている Clomiphene 又は MRL 投与によつて排卵を誘発させる事に成功した。更に中枢神経系と hypophyse の密接な関係から、ある種の大脳皮質への刺激が原因となり得る可能性も考えられている。実際 nervous shock 及び感情的混乱に続いて本症候群が起つたという報告がある。その他遺伝的關係も言われている。

副腎の関与に就いては、異論の無い所である。Jeffcoate⁴⁾ は、先天性副腎皮質増生又は腫瘍の患者で、本症に似た卵巢所見を経験している。生化学的にも、副腎由来の dehydroepiandrosterone 等が本症に於いて、尿中に増加している事が明らかである。本症例に於いても dexamethasone 投与によつて月経様性器出血を来した点、副腎の関与を暗示するものである。然し、副腎はあく迄二次的な原因と考えられている。その他甲状腺機能異常が、原因だとする説もある¹⁶⁾

勿論、卵巢自身に原因があるという説は、両側卵巢の楔状切除が本症に効果がある点などからも古くからあり、例えば Reynolds らの血管説がある。又 Jngersoll¹⁴⁾ は、本症候群の12例に於いて FSH 値は正常であり、卵巢皮質に膠質性変化が起り排卵を抑制するという機械説を出した。そして卵胞膜細胞が増殖して、男性ホルモンを産生すると考えた。Schippel¹⁵⁾ も、卵胞膜細胞に一次的な原因があると考えている。

いずれにせよ、男性化傾向に対する卵胞膜細

胞の意義は、近年高く評価されている。然し、theca cell が androgen 産生に直接たずさわっているという説に対しては反対意見もある。Jayle は、過剰に estrogen を分泌している多嚢胞卵巢と、過剰に androgen を分泌している多嚢胞卵巢との間に、組織学的相違が無かつたと述べている⁴⁾ Roberts & Haines³⁾ は、ovarian androgen を過剰に分泌している卵巢とそうでない卵巢の間に、thecosis の程度に差異を認めなかつた。

本症候群に於ける、多毛症等男性化を起す直接の原因となるホルモン物質に関しても、未だ明らかでない。尿中 17-KS, estrogen, gonadotrophine 等はいずれも正常値を示し、手がかりとはならない。然し、最近卵巢に於ける steroid 代謝に関する研究が急速に進んで、酵素異常という事が注目され出した。Axelrod & Goldzieher¹⁷⁾ の実験によれば、本症候群に於いて酵素系の異常により、卵巢での estrogen への生合成が障害され、一方 DHA, testosterone などの蓄積が起り、男性化の原因になるであろうとされている。Leventhal¹²⁾ も、尿中 17-KS, とし測定されない testosterone が問題であるとし、progesterone から testosterone が産生されるという可能性を説いている。Barracough は、testosterone を未熟なラットに投与して、LH の周期的分泌に失調を起させている¹²⁾ 又、Goldzieher²⁾ は testosterone 投与が卵巢被膜の典型的な肥厚をもたらすという事を動物実験で確めた。

ともあれ本症候群に於いては、卵巢外からの内分泌的影響によつて、卵巢内に androgen 優位の変化が起り男性化を来すという事が言いうる。

治療法及び予後：

治療法としては大量の stilbestrol, 甲状腺製剤等の投与が行なわれ、下垂体や卵巢のレ線照射が効果があるという説もあつたが現在では認められていない。

Cortisone 系薬剤も無効だということになつて、副腎の関与が問題になつて来て、再認識されている。Taymor⁸⁾ は、外科的療法との

併用を主張している。本症例で dexamethasone 投与によつて、月経様性器出血を見た事は注目しに値する。

一般に本症候群の唯一の治療法は、両側卵巢の楔状切除であるとされている。この手術は初め、厚くなつた卵巢被膜を取り除き、排卵を可能にしようという考えから行なわれた。後には、ある異常な卵巢組織を除去して、下垂体との相互作用の改善をもたらそうという仮定がなされているが、未だにはつきりとした説明はない。

両側卵巢の楔状切除の効果に関しては大凡70～80%の正常月経出現、妊娠の機会ある者の中の70～80%の妊娠が期待出来るといわれている。例えば Stein らによれば、本症の96例に手術を行つて95%が月経正常となり、71例中88.7%に妊娠を見たという。然しこの効果についても、報告者によつて評価の仕方に非常な差がある。Goldzieher & Green²⁾ の文献的考察では、正常月経を発来した者は6～93%、排卵誘発が57～77%、妊娠率は13～95%となつている。

この外科的手術で効果をあげた症例が、姑息的方法によつても治癒したのではないかという疑問が残る。Jeffcoats⁴⁾ は、楔状切除が失敗した者の50%が、姑息的方法で軽快したと報告している。更に彼によれば、卵巢の病変は可逆的であつて、自然治癒する者がかなり居るのではないかという。

本症候群の治療に際して、外科的療法は最後に試みられるべきであつて、まず他の療法が充分なされるべきである。Greenblatt らの例の如く、clomiphene, human gonadotrophin などによつて卵巢機能不全を治す事が、将来の夢である。

III 結 語

1) 22才の未婚女性で、両側卵巢の楔状切除を施行した、Stein-Leventhal 症候群の一例を報告した。現在経過観察中であるが、術後6ヵ月目に月経様性器出血を見た。

2) 本症について、主として臨床的、病理学

的, 内分泌学的に文献の考察を行った。

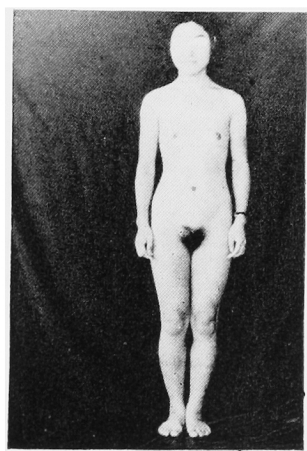
本論文の要旨は, 1964年9月17日にひらかれた第286回日本泌尿器科学会東京地方会で発表した。

最後に, 御指導御校閲をいただいた恩師原田教授, 協力を願った本学病理学教室, 橋本助手及び御理解頂いた友愛病院, 小林院長に深く感謝致します。

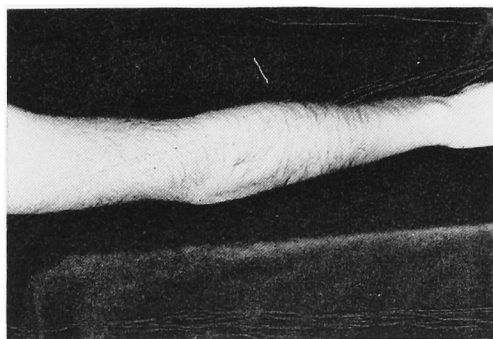
文 献

- 1) Stein, I. F., & Leventhal, M. L. : Am. J. Obst. & Gynec., **29** : 181, 1935.
- 2) Goldzieher, J. W. and Green, J. A. : J. Clin. Endocrinol., **22** : 325, 1962.
- 3) Roberts, D. W. T. & Haines, M. : Brit. M. J., **1** : 1709, 1960.
- 4) Jeffcoate T. N. A. : Am. J. Obst. & Gynec., **88** : 143, 1964,
- 5) Bailey, K. V. : J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., **66** : 556, 1959.
- 6) Stein, I. F. & Cohen, M. R. : Am. J. Obst. & Gynec., **38** : 465, 1939.
- 7) Jaw, R. L. & Tones, E. G. : Am. J. Obst. & Gynec., **86** : 626, 1963.
- 8) Taymor M. L. etc : Am. J. Obst. & Gynec., **86** : 188, 1963.
- 9) Stein, I. F. : 日本不妊学会雑誌, **3** : 1, 1958.
- 10) Israel, S. L. : Am. J. Obst. & Gynec., **87** : 372, 1963.
- 11) 百瀬剛一 : 日泌尿会誌, **53** : 536, 1962.
- 12) Leventhal, M. L. & Antonio Scommegna : Am. J. Obst. & Gynec., **87** : 445, 1963.
- 13) Evans, T. N. & Riley, G. M. : Obst. & Gynec., **12** : 168, 1958.
- 14) Ingersoll, F. M. & Mc Dermott : Am. J. Obst. & Gynec., **60** : 117, 1950.
- 15) Greenblatt, R. B. : Am. J. Obst. & Gynec., **66** : 700, 1953.
- 16) Leatham, I. H. : ホと臨牀, **9** : 818, 1961.
- 17) Goldzieher, J. W. & Axelrod, L. R. : J. Clin. Endocrinol., **22** : 425, 1962.
- 18) 土光文夫 : 産科と婦人科, **29** : 1609, 1962.
- 19) 川上 博 : 産婦人科の実際, **10** : 29, 1961.
- 20) 太田逸郎 : 日皮会誌, **71** : 1216, 1961.
- 21) 熊本寛格 : 岡山婦人科会報, **4** : 56, 1960.
- 22) 田中良憲 : 日本産科婦人科学会中国四国連合地方部会雑誌, **11** : 29, 1962.
- 23) 岡田正雄 : 済生, (409) 12, 1962・8.
- 24) 平本憲雄 : 日本産科婦人科学会中国四国連合地方部会雑誌, **11** : 28, 1962.
- 25) 小堀辰治及び太田逸郎 : 皮膚科の臨床, **3** : 636, 1961.
- 26) 稲垣寿夫ら : 日本不妊学会雑誌, **8** : 18, 1963.
- 27) 金沢 稔ら : 日泌尿会誌, **55** : 319, 1964.
- 28) 松本清一 : 産科と婦人科, **31** : 1155, 1964.
- 29) 蜂屋祥一 : 産婦世界, **16** : 389, 1964.
- 30) 田中良憲 : 産婦世界, **16** : 385, 1964.
- 31) 鈴木 明ら : 臨皮泌, **11** : 322, 1957.

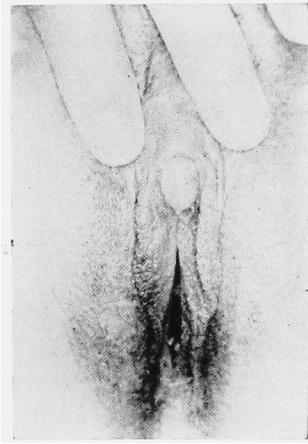
(1965年5月6日受付)



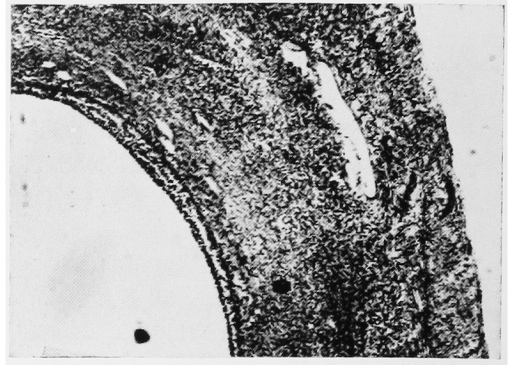
1図 全身所見



2図 上肢の多毛症



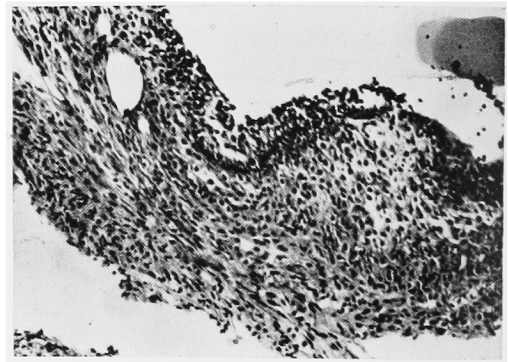
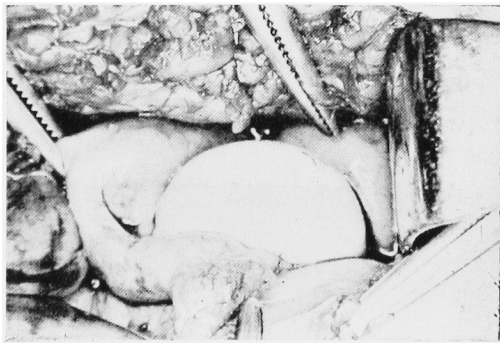
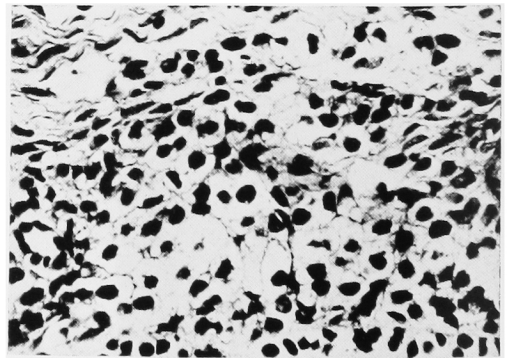
3図 陰核肥大



6図 肥厚せる被膜下の閉塞性卵泡



4図 後腹膜気体撮影

7図 卵泡壁の Theca cell の増生
(弱拡大)5図 開腹時右卵巢
(左も同様の所見)

8図 同 上 (強拡大)